

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-105073

(P2002-105073A)

(43)公開日 平成14年4月10日(2002.4.10)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト*(参考)
C 0 7 D 409/12		C 0 7 D 409/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4015		A 6 1 K 31/4015	4 C 0 6 9
31/4025		31/4025	4 C 0 8 6
31/422		31/422	
A 6 1 P 43/00	1 1 1	A 6 1 P 43/00	1 1 1
審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 19 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2000-293425(P2000-293425)

(22)出願日 平成12年9月27日(2000.9.27)

(71)出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(72)発明者 渡邊文彦

大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号

塩野義製薬株式会社内

(72)発明者 荒木美貴

兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 塩

野義製薬株式会社内

(74)代理人 100108970

弁理士 山内 秀晃 (外1名)

最終頁に続く

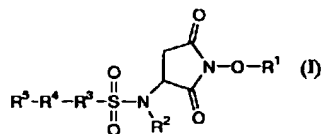
(54)【発明の名称】 新規マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤

(57)【要約】

【課題】 コハク酸イミドを有する新規スルホンアミド誘導体を含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤を提供する。

【解決手段】 一般式(1)：

【化1】

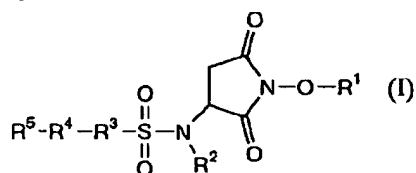


【式中、R¹は水素原子、C1-C6アルキル等、R²は水素原子、C1-C6アルキル、アリール等、R³は単結合、アリレンまたはヘテロアリレン；R⁴は単結合、-CH=CH-、-C≡C-、CO-NH-、-NH-CO-、-O-等、R⁵は置換基を有していてもよいアリール等。】で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)：

【化1】

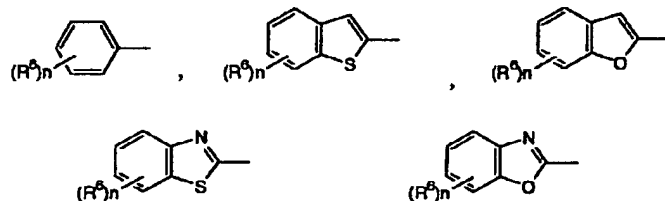


〔式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいC 1-C 6アルキル、または置換基を有していてもよいアリールC 1-C 6アルキル；R²は水素原子、置換基を有していてもよいC 1-C 6アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールC 1-C 6アルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールC 1-C 6アルキル；R³は単結合、置換基を有していてもよいアリレンまたは置換基を有していてもよいヘテロアリレン；R⁴は単結合、-(CH₂) m-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-NH-, -N=N-, -N(R⁴)-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-, -O-, -S-, -SO₂NH-, -SO₂-NH-N=CH-, または、ヘテロアリレンで表わされる基；R⁵は置換基を有していてもよいC 1-

10 C 6アルキル、置換基を有していてもよいC 3-C 8シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、および置換基を有していてもよい非芳香族複素環式基における置換基が、C 1-C 3アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、C 1-C 3アルキルオキシ、C 1-C 3アルキルチオ、置換もしくは非置換アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、またはC 1-C 3アルキルオキシカルボニルからなる群から選択される置換基である請求項1記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項3】 R¹が式：

【化2】



, または

〔式中、R⁶は、C 1-C 3アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、C 1-C 3アルキルオキシ、C 1-C 3アルキルチオ、置換もしくは非置換アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、またはC 1-C 3アルキルオキシカルボニル、nは0~4の整数〕で表わされる基である請求項1または2記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

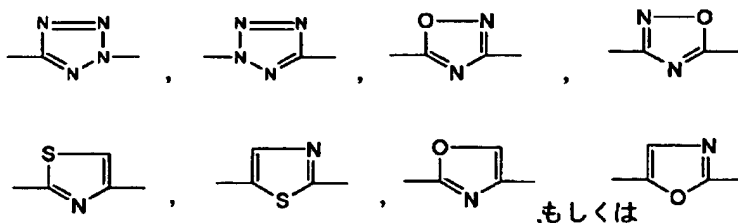
【請求項4】 R¹が、水素原子、C 1-C 6アルキル、またはアリールC 1-C 6アルキルである請求項1から3のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される ※

※塩、またはそれらの溶媒和物。

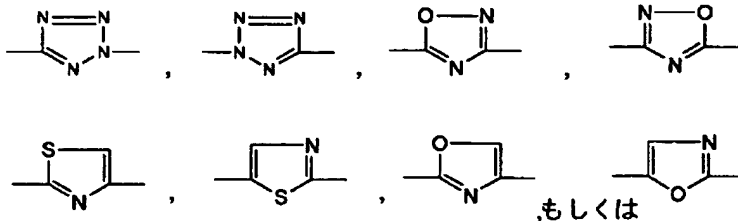
【請求項5】 R³が、置換基を有していてもよいフェニレンまたは置換基を有していてもよいチオフエンジイルである請求項1から4のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項6】 R¹が-(CH₂) m-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-NH-, -N(R⁴)-, -NH-CO-, -O-, -S-, -SO₂NH-, または式：

【化3】



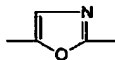
で表わされる基；R¹は水素原子またはC1-C6アルキル；mは1または2；である請求項1から5のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれ*



で表わされる基である請求項1から6のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項8】 R¹が、水素原子、C1-C6アルキル、またはアリールC1-C6アルキル；R²が水素原子；R³がフェニレンまたはチオフェンジイル；R⁴が-C≡C-、-CO-NH-、または式：

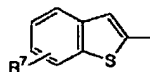
【化5】



で表わされる基；R¹が、置換基を有していてもよいフェニルである請求項1記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項9】 R¹が、水素原子、C1-C6アルキル、またはアリールC1-C6アルキル；R²が水素原子；R³がフェニレンまたはチオフェンジイル；R⁴が単結合；R⁵が式：

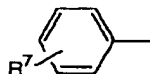
【化6】



（式中、R⁷は水素原子、C1-C3アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C1-C3アルキルオキシ、置換もしくは非置換アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、またはC1-C3アルキルオキシカルボニル）で表わされる基である、請求項1記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項10】 R¹が、水素原子、C1-C6アルキル、またはアリールC1-C6アルキル；R²が水素原子；R³がフェニレンまたはチオフェンジイル；R⁴が単結合；R⁵が式：

【化7】



（式中、R⁷は水素原子、C1-C3アルキル、ハロゲ

*らの溶媒和物。

【請求項7】 R⁴が-CH=CH-、-C≡C-、-CO-NH-、-NH-CO-、-O-、または式：

【化4】

ン、ヒドロキシ、C1-C3アルキルオキシ、置換もしくは非置換アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、またはC1-C3アルキルオキシカルボニル）で表わされる基である、請求項1記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項11】 請求項1から10のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

20 【請求項12】 請求項1から10のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロプロテアーゼ阻害剤。

【請求項13】 請求項1から10のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

【請求項14】 請求項1から10のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ-2阻害剤。

【発明の詳細な説明】

30 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、コハク酸イミドを有する新規スルホンアミド誘導体およびそれらを含有するメタロプロテアーゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】細胞外マトリックスは、コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、プロテオグリカン等から構成され、組織支持機能、細胞の増殖、分化、接着等の役割を持つ。細胞外マトリックスの分解には、活性中心に金属イオンを含むプロテアーゼであるメタロプロテアーゼ、特にマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）が関与している。MMPにはMMP-1（1型コラゲナーゼ）からMMP-23まで多くのファミリーが報告され、本来の生理条件下では成長、組織改革等に作用している。しかし、組織破壊や繊維化を伴う各種病態（変形性関節炎、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周病、腫瘍の転移又は浸潤、ウイルス感染症（HIV感染症））では病態の進行と前記酵素の発現（活性）上昇が相関していることが報告されている。多くのMMP阻害剤がTNF-αの産生抑制作用を併せ持つ傾向がある。コハク酸イミドを有するスルホンアミド誘導体は特開昭63-112564、S

ynth. Commun., 2000, 30(13), 2431-2444、特表平11-507368、およびJ. Pharm. Sci., 1981, 70(2), 192-195に記載されているが、医薬用途、特にMMP阻害作用についての記載はない。アミノ酸のスルホンアミド誘導体としてはWO97/27174、WO2000/15213等に記載されているが、コハク酸イミドを有する化合物についての記載はない。

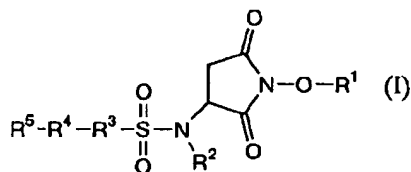
【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記のようなMMPの活性を阻害し得るならば、その活性に起因または関連する前記病態の改善、あるいは進行の防止に大きく寄与すると考えられ、MMP阻害剤の開発が望まれている。

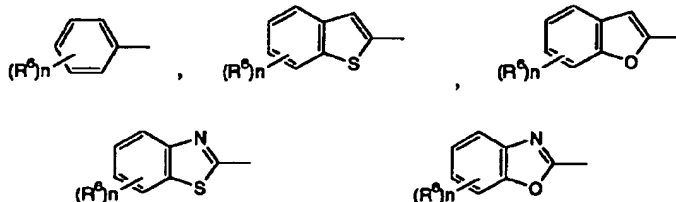
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、ある種のコハク酸イミドを有する新規スルホンアミド誘導体が高いMMP阻害活性を示すことを見出した。また、これらの化合物のタンパク結合率が低く、医薬品としても有用であることも見出した。

【0005】すなわち、本発明は、I)一般式(I):
【化8】



【式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル、または置換基を有していてもよいアリールC1-C6アルキル；R²は水素原子、置換基を有していてもよいC1-C6アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールC1-C6アルキル、置換基を有していてもよいヘテ*



、または

(式中、R³は、C1-C3アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、C1-C3アルキルオキシ、C1-C3アルキルチオ、置換もしくは非置換アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、またはC1-C3アルキルオキシカルボニル、nは0-4の整数)で表わされる基であるI)またはII)記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【0008】IV) R⁴が、水素原子、C1-C6アル

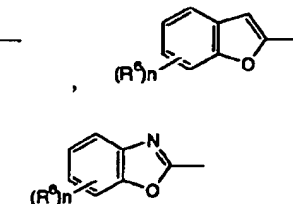
* ロアリアルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールC1-C6アルキル；R⁵は単結合、置換基を有していてもよいアリレンまたは置換基を有していてもよいヘテロアリレン；R⁶は単結合、-(CH₂)_m-, -CH=CH-, -C≡C-, -CO-, -CO-NH-, -N=N-, -N(R⁷)-, -NH-CO-NH-, -NH-CO-, -O-, -S-, -SO₂NH-, -SO₂-NH-N=CH-, または、ヘテロアリレンで表わされる基；R⁷は置換基を有していてもよいC1-C6アルキル、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、または置換基を有していてもよい非芳香族複素環式基；R⁸は水素原子またはC1-C6アルキル；mは1または2]で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、に関する。

【0006】さらに詳しくは、以下のI)~XIV)に関する。

I) R⁵の置換基を有していてもよいC1-C6アルキル、置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、および置換基を有していてもよい非芳香族複素環式基における置換基が、C1-C3アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、C1-C3アルキルオキシ、C1-C3アルキルチオ、置換もしくは非置換アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、またはC1-C3アルキルオキシカルボニルからなる群から選択される置換基であるI)記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【0007】III) R⁶が式：

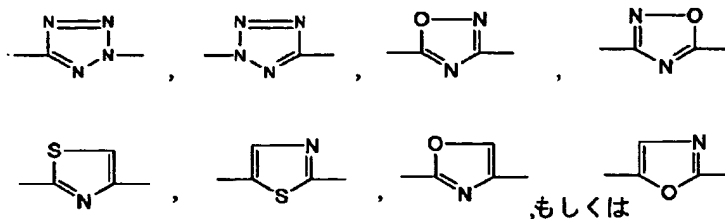
【化9】



キル、またはアリールC1-C6アルキルであるI)からIII)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【0009】V) R⁸が、置換基を有していてもよいフェニレンまたは置換基を有していてもよいチオフェンジイルであるI)からIV)のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

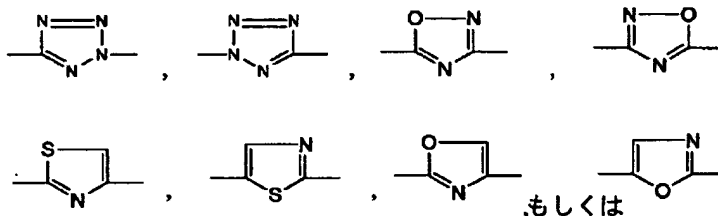
【0010】VI) R'が-(CH₂)_m-, -CH=C
H-, -C≡C-, -CO-, -CO-NH-, -N
(R')-, -NH-CO-, -O-, -S-, -SO₂ *
* NH-, または式:
【化10】



で表わされる基; R'は水素原子またはC1-C6アルキル; mは1または2; であるI) からV) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの※

※溶媒和物。

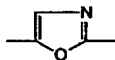
VII) R'が-CH=CH-, -C≡C-, -CO-NH-, -NH-CO-, -O-, または式:
【化11】



で表わされる基であるI) からV) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【0011】VIII) R'が、水素原子、C1-C6アルキル、またはアリールC1-C6アルキル; R'が水素原子; R'がフェニレンまたはチオフエンジイル; R'が-C≡C-, -CO-NH-, または式:

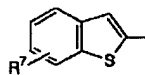
【化12】



で表わされる基; R'が、置換基を有していてもよいフェニルであるI) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【0012】IX) R'が、水素原子、C1-C6アルキル、またはアリールC1-C6アルキル; R'が水素原子; R'がフェニレンまたはチオフエンジイル; R'が単結合; R'が式:

【化13】

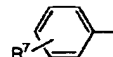


(式中、R'は、水素原子、C1-C3アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C1-C3アルキルオキシ、置換もしくは非置換アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、またはC1-C3アルキルオキシカルボニル) で表わされる基である、I) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される

塩、またはそれらの溶媒和物。

【0013】X) R'が、水素原子、C1-C6アルキル、またはアリールC1-C6アルキル; R'が水素原子; R'がフェニレンまたはチオフエンジイル; R'が単結合; R'が式:

【化14】



30 (式中、R'は、水素原子、C1-C3アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C1-C3アルキルオキシ、置換もしくは非置換アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、またはC1-C3アルキルオキシカルボニル) で表わされる基である、I) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【0014】XI) I) からX) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

XII) I) からX) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

XIII) I) からX) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

XIV) I) からX) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ-2阻害剤。

【0015】本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」なる用語は、指定した数の範囲の炭素原子数を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチ

ル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C3アルキルが挙げられる。

【0016】本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルケニル」なる用語は、指定した数の範囲の炭素原子数を有し、1個もしくは2個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。例えば、ビニル、アリル、プロベニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブチニル異性体等が挙げられる。本明細書中、「アルキニル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数を有する、1個もしくは2個以上の三重結合を有し、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、プロビニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル、8-ノニル等が挙げられる。

【0017】本明細書中、「シクロアルキル」とは、炭素原子数が3-8個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくはC3-C6シクロアルキルが挙げられる。本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。R¹における「アリール」としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが好ましい。本明細書中、「アリールC1-C6アルキル」とは、「C1-C6アルキル」に前記「アリール」が置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

【0018】本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5-6員の芳香環を包含し、これはシクロアルキル、アリール、非芳香族複素環式基、もしくは他のヘテロアリールと縮合していてもよく、これらは可能な全ての位置で縮合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、イソキ

サゾリル（例えば、3-イソキサゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル）、ビリジル（例えば、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、ビリミジニル（例えば、2-ビリミジニル、4-ビリミジニル）、ビリダジニル（例えば、3-ビリダジニル）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1,3,4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1,3,4-チアジアゾリル）、インドリジニル（例えば、2-インドリジニル、6-インドリジニル）、イソインドリル（例えば、2-イソインドリル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、ブリニル（例えば、8-ブリニル）、キノリジニル（例えば、2-キノリジニル）、イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、キノリル（例えば、2-キノリル、5-キノリル）、フタラジニル（例えば、1-フタラジニル）、ナフチリジニル（例えば、2-ナフチリジニル）、キノラニル（例えば、2-キノラニル）、キナゾリニル（例えば、2-キナゾリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル）、ブテリジニル（例えば、2-ブテリジニル）、カルバゾリル（例えば、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル）、フェナントリジニル（例えば、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル）、アクリジニル（例えば、1-アクリニル、2-アクリニル）、ジベンゾフラニル（例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラニル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、2-ベンゾイミダゾリル）、ベンゾイソキサゾリル（例えば、3-ベンゾイソキサゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、2-ベンゾオキサゾリル）、ベンゾオキサジアゾリル（例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル）、ベンゾイソチアゾリル（例えば、3-ベンゾイソチアゾリル）、ベンゾチアゾリル（例えば、2-ベンゾチアゾリル）、ベンゾフリル（例えば、3-ベンゾフリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾチエニル）等が挙げられる。R¹における「ヘテロアリール」としては、ベンゾチエニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリルが好ましい。さらに好ましくは、ベンゾチエニルが挙げられる。

【0019】本明細書中、「ヘテロアリールC1-C6アルキル」とは、「C1-C6アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリール」が置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、チアゾリルメチル（例えば、4-チアゾリルメチル）、チアゾリルエチル（例えば、5-チアゾリル-2-エチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、（ベンゾチアゾール-2-イル）メチル）、インドリルメチル（例えば、（インドール-3-イル）メチル）、イミダゾリルメチル（例

例えば、4-イミダゾリルメチル)、ベンゾチアゾリルメチル(例えば、2-ベンゾチアゾリルメチル)、インダゾリルメチル(例えば、1-インダゾリルメチル)、ベンゾトリアゾリルメチル(例えば、1-ベンゾトリアゾリルメチル)、ベンゾキノリルメチル(例えば、2-ベンゾキノリルメチル)、ベンゾイミダゾリルメチル(例えば、2-ベンゾイミダゾリルメチル)、ビリジルメチル(例えば、4-ビリジルメチル)等が挙げられる。

【0020】本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「非芳香族複素環式基」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5〜7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル)、ピロリニル(例えば、3-ピロリニル)、イミダゾリジニル(例えば、2-イミダゾリジニル)、イミダゾリニル(例えば、イミダゾリニル)、ピラゾリジニル(例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル)、ピラゾリニル(例えば、ピラゾリニル)、ビペリジニル(例えば、ビペリジノ、2-ビペリジニル)、ビペラジニル(例えば、1-ビペラジニル)、インドリニル(例えば、1-インドリニル)、イソインドリニル(例えば、イソインドリニル)、モルホリニル(例えば、モルホリノ、3-モルホリニル)等が挙げられる。

【0021】本明細書中、「アリレン」とは、前記「アリール」の2価基を意味する。例えば、フェニレン、ナフチレン等が挙げられる。さらに詳しくは、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン等が挙げられる。好ましくは1, 4-フェニレンが挙げられる。本明細書中、「ヘテロアリレン」とは、前記「ヘテロアリール」の2価基を意味する。例えば、チオフェンジイル、フランジイル、ビリジンジイル、テトラゾールジイル、オキサゾールジイル、オキサジザゾールジイル、チアゾールジイル、チアジザゾールジイル等が挙げられる。R³における「ヘテロアリレン」としては、2, 5-チオフェンジイル、2, 5-フランジイルが好ましい。R⁴における「ヘテロアリレン」としては、2, 5-テトラゾールジイル、2, 4-オキサゾールジイル、2, 5-オキサゾールジイル、3, 5-オキサジザゾールジイル、2, 4-チアゾールジイル、2, 5-チアゾールジイル、3, 5-チアジザゾールジイル等が挙げられる。好ましくは2, 4-チアゾールジイル、2, 5-チアゾールジイル、3, 5-チアジザゾールジイルが挙げられる。

【0022】本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。好ましくは、フッ素、塩素、および臭素が挙げられる。本明細書中、「ハロC1-C6アルキル」とは、任意の位置で前記「ハロゲン」により1〜6個所置換された「C1-C6アルキル」を意味する。例えば、クロロメチル、トリフルオ

ロメチル、2-クロロメチル、2-ブロモメチル等が挙げられる。

【0023】本明細書中、「ヒドロキシC1-C6アルキル」とは、任意の位置でヒドロキシにより1〜6個所置換された「C1-C6アルキル」を意味する。例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル等が挙げられる。ヒドロキシメチルが好ましい。本明細書中、「C1-C6アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシが挙げられる。

【0024】本明細書中、「C1-C6アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ等が挙げられる。本明細書中、「C1-C6アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0025】本明細書中、「アシル」とは、カルボニルに「C1-C6アルキル」または「C3-C8シクロアルキル」が結合したアルカノイル、およびカルボニルに前記「アリール」が結合したアロイルを包含する。例えば、アセチル、n-プロパノイル、イソプロパノイル、n-ブチロイル、t-ブチロイル、シクロプロパノイル、シクロブタノイル、シクロペンタノイル、シクロヘキサノイル、ベンゾイル等が挙げられる。好ましくは、アセチル、ベンゾイル等が挙げられる。

【0026】本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「置換アミノ」なる用語は、「C1-C6アルキル」、「アリールC1-C6アルキル」、「ヘテロアリールC1-C6アルキル」、または前記「アシル」で1または2個所置換されているアミノを包含する。例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。

【0027】本明細書中、「置換基を有していてもよいC1-C6アルキル」における置換基としては、シクロアルキル、ヒドロキシ、C1-C6アルキルオキシ、メルカプト、C1-C6アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、ハロC1-C6アルキル、ハロC1-C6アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換基を有していてもよい非芳香族複素環式基、アリール

オキシ（例えば、フェニルオキシ）、アリールC1-C6アルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、C1-C6アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換基を有していてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

【0028】本明細書中、「置換基を有していてもよいアリレン」、「置換基を有していてもよいヘテロアリレン」、「置換基を有していてもよいシクロアルキル」、「置換基を有していてもよいアリール」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール」、「置換基を有していてもよい非芳香族複素環式基」、「置換基を有していてもよいアリールC1-C6アルキル」、および「置換基を有していてもよいヘテロアリールC1-C6アルキル」における置換基としては、前記「置換基を有していてもよいC1-C6アルキル」、C3-C8シクロアルキル、C1-C6アルケニル、C1-C6アルキニル、ヒドロキシ、C1-C6アルキルオキシ、メルカプト、C1-C6アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、ハロC1-C6アルキル、ハロC1-C6アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよい非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいアリールC1-C6アルキル、C1-C6アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換基を有していてもよいウレイド等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

【0029】R¹における「置換基を有していてもよいC1-C6アルキル」、「置換基を有していてもよいアリールC1-C6アルキル」の置換基としては、前記「置換基を有していてもよいC1-C6アルキル」、C1-C6アルケニル、C1-C6アルキニル、ヒドロキシ、C1-C6アルキルオキシ、メルカプト、C1-C6アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、ハロC1-C6アルキル、ハロC1-C6アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、非芳香族複素環式基、アリールC1-C6アルキル等が好ましい。

【0030】R²における「置換基を有していてもよいC1-C6アルキル」、「置換基を有していてもよいアリール」、「置換基を有していてもよいアリールC1-C6アルキル」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール」、および「置換基を有していてもよいヘテロアリールC1-C6アルキル」の置換基としては前記「置換基を有していてもよいC1-C6アルキル」、C1-C6アルケニル、C1-C6アルキニル、ヒドロキシ、C1-C6アルキルオキシ、メルカプト、C1-C6アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、ハロC1-C6アルキル、ハロC1-C6アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、非芳香族複素環式基、アリールC1-C6アルキル等が好ましい。さらに好ましくは、C1-C3アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、C1-C3アルキルオキシ、C1-C3アルキルチオ、置換もしくは非置換アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、またはC1-C3アルキルオキシカルボニルが挙げられる。

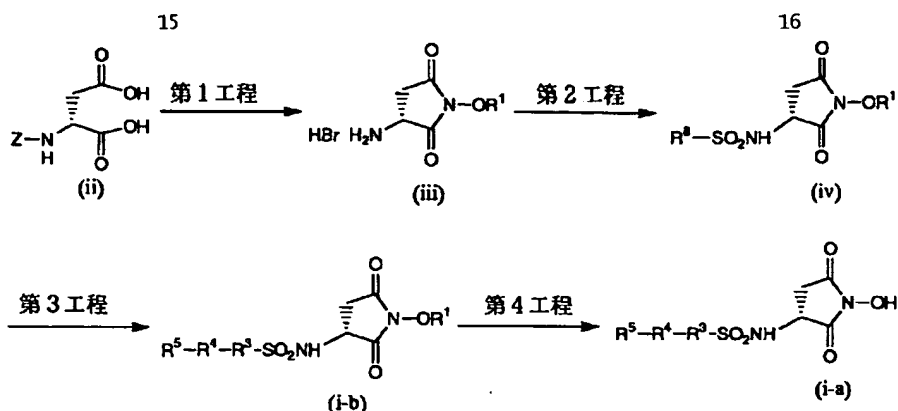
換基を有していてもよいC1-C6アルキル」、C1-C6アルケニル、C1-C6アルキニル、ヒドロキシ、C1-C6アルキルオキシ、メルカプト、C1-C6アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、ハロC1-C6アルキル、ハロC1-C6アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、非芳香族複素環式基、アリールC1-C6アルキル等が挙げられる。非置換のアリールおよびヘテロアリールが好ましい。R³における「置換基を有していてもよいアリレン」および「置換基を有していてもよいヘテロアリレン」の置換基としては、前記「置換基を有していてもよいC1-C6アルキル」、C1-C6アルケニル、C1-C6アルキニル、ヒドロキシ、C1-C6アルキルオキシ、メルカプト、C1-C6アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、ハロC1-C6アルキル、ハロC1-C6アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、非芳香族複素環式基、アリールC1-C6アルキル等が挙げられる。非置換のアリールおよびヘテロアリールが好ましい。R⁴における「置換基を有していてもよいC1-C6アルキル」、「置換基を有していてもよいC3-C8シクロアルキル」、「置換基を有していてもよいアリール」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール」、および「置換基を有していてもよい非芳香族複素環式基」の置換基としては、前記「置換基を有していてもよいC1-C6アルキル」、C1-C6アルケニル、C1-C6アルキニル、ヒドロキシ、C1-C6アルキルオキシ、メルカプト、C1-C6アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、ハロC1-C6アルキル、ハロC1-C6アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、非芳香族複素環式基、アリールC1-C6アルキル等が好ましい。さらに好ましくは、C1-C3アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、C1-C3アルキルオキシ、C1-C3アルキルチオ、置換もしくは非置換アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、またはC1-C3アルキルオキシカルボニルが挙げられる。

【0031】

【発明の実施の形態】以下に、一般式(1)で表わされる化合物の製造法の一例を示す。

A法

【化15】



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は前記と同意義であり、 Z はベンジルオキシカルボニル基； R^6 は脱離基を有する R^3 を表わす。)

【0032】(第1工程)本工程は Z 化されたアスパラギン酸と無水酢酸を反応させて環化し、さらに O -ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩、メトキシアミン塩酸塩等によりイミド体へと導いた後、脱保護する工程である。

(第2工程)本工程はアミノ基をスルホニル化する工程であり、WO97/27174に記載されている方法と同様の方法*

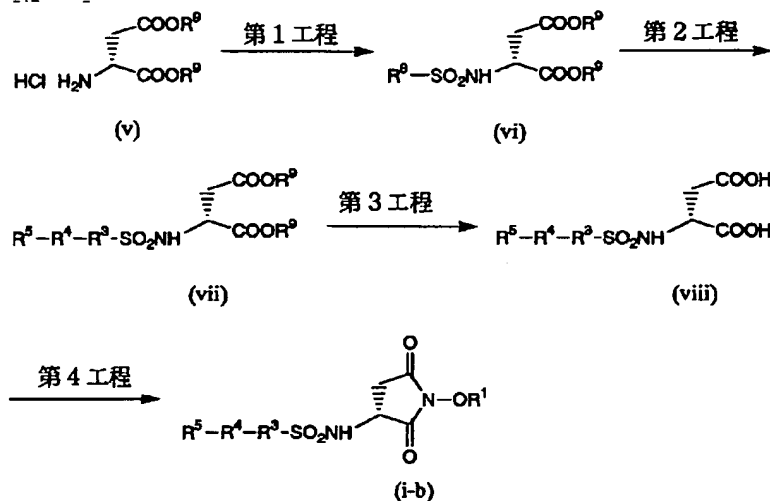
*で行うことができる。

(第3工程)本工程はWO97/27174に記載されている方法と同様の方法で行うことができる。

(第4工程)本工程は R^3 が水素原子である化合物を合成するための工程である。Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法に従って行うことができる。

20 【0033】B法

【化16】



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および R^6 は前記と同意義、 R^6 はカルボキシ保護基を表わす。)

(第1、2工程)本工程は、A法の第2および3工程と同様の方法で行うことができる。

(第3工程)本工程はジエステルの脱保護反応を行う工程(加水分解反応を含む)である。脱保護反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等に記載の方法に従って行うことができる。たとえば、保護基に応じて酸(例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸)または塩基(例えば、水酸化ナトリウム等)の存在下に加水分解するか、または接触還元(例えば、10%パラジウム-炭素触媒存在下)するこ

とによって実施することができる。

40 (第4工程)本工程は化合物(viii)を環化する工程である。それぞれA法第1工程と同様の方法で行うことができる。

【0034】「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその水和物も包含される。例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウム等)、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等)、および有機酸(酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)

50

との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。本発明化合物は後述する試験例の記載の通り、優れたMMP-2阻害活性を示し、マトリックス分解を阻害する。

【0035】具体的には、変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、ウイルス感染症（例えば、HIV感染症）の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤、粥状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、強膜炎、多発性硬化症、開放角緑内障、網膜症、増殖性網膜症、血管新生緑内障、翼状皮膚、角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、炎症、骨粗鬆症、骨吸収、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫症、マラリア、クローン病、髄膜炎、心不全、喘息性気道炎、動脈硬化症、および胃腸潰瘍の治療剤として使用することができる。本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等*

*として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1~100mg/kg/日であり、好ましくは1~20mg/kg/日である。

【0036】以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。実施例中、以下の略号を使用する。

Me : メチル

Ph : フェニル

Bn : ベンジル

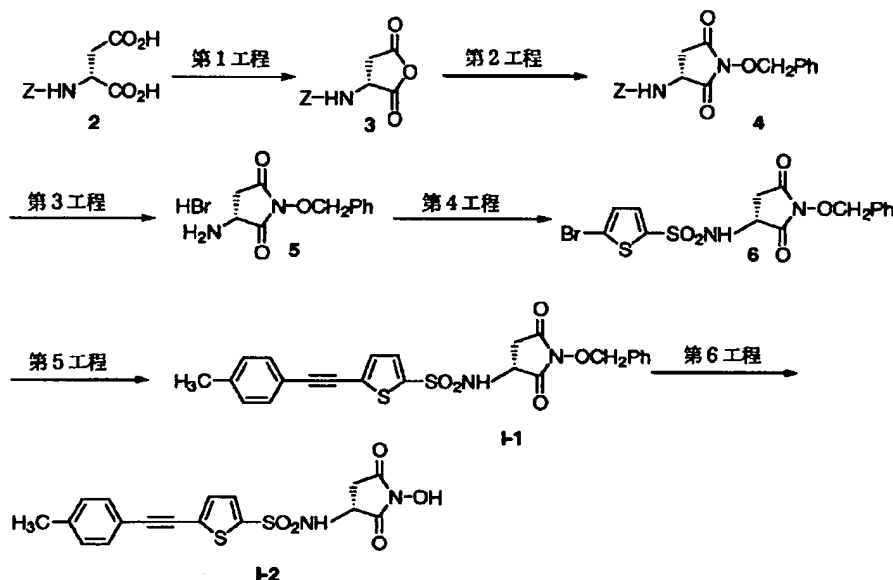
Z : ベンジルオキシカルボニル

【0037】

【実施例】実施例1

化合物(I-1,2)の合成

【化17】



【0038】第1工程

N-カルボベンゾキシ-D-アスパラギン酸(2) (25g, 93.6mmol)の無水酢酸(50ml)懸濁液を、50°Cで3時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にn-ヘキサン(100ml)を加え、結晶を濾取した。n-ヘキサン(500ml)で洗浄後、真空中に乾燥し、白色の化合物(3), 23.32g, 収率100%を得た。融点101-105°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3321, 1861, 1809, 1685, 1531

¹H NMR (d6-DMSO, δ ppm): 2.93 (dd, J= 6.3, 18.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, J= 10.2, 18.6 Hz, 1H), 4.71 (m, 1

H), 5.07 (s, 2H), 7.25 - 7.45 (5H), 8.17 (d, J= 7.8 Hz, 1H)

[α]_D +43.1 \pm 1.7 (c = 0.503, DMSO, 26°C)

元素分析(C₁₂H₁₁NO₅)として

計算値: C; 57.83, H; 4.45, N; 5.62

実験値: C; 57.71, H; 4.40, N; 5.70

【0039】第2工程

化合物(3) (1g, 4mmol)のトルエン(10ml)懸濁液に、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.7g, 4.4mmol)、次いでトリエチルアミン(0.73ml, 5.24mmol)を

加え、1時間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ、2mol/L塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶し、白色の化合物(4), 0.7g, 収率49.3%)を得た。融点114-116°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3298, 1738, 1716, 1695, 1545

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.76 (dd, J= 4.8, 18.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, J= 9.0, 18.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 5.11 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.47 (m, 1H), 7.28-7.5

5 (10H)

$[\alpha]_D$ 0, $[\alpha]_D$, +1.4±0.8 (c = 0.503, DMSO, 25°C)

元素分析(C₉H₈N₂O₃)として

計算値: C; 64.40, H; 5.12, N; 7.91

実験値: C; 64.24, H; 5.27, N; 7.99

【0040】第3工程

化合物(4) (1g, 2.82mmol) の25%臭化水素酢酸溶液(3ml) 懸濁液を、室温で1.5時間撹拌した。反応液に、無水のエチルエーテル(10ml)を加え、析出した結晶を濾取した。無水のエチルエーテルで洗浄後、乾燥し白色の化合物(5), 0.77g, 収率90.6%)を得た。融点178-182°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3423, 2954, 2927, 1732

¹H NMR (d6-DMSO, δ ppm): 2.72 (dd, J= 4.5, 17.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, J= 9.2, 17.7 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 7.35 - 7.60 (5H), 8.63 (s, 3H)

$[\alpha]_D$ +2.4±0.9 (c = 0.509%, DMSO, 25°C)

元素分析(C₁₁H₈N₂O₃·HBr·0.2H₂O)として

計算値: C; 43.35, H; 4.43, N; 9.19, Br; 26.22

実験値: C; 43.19, H; 4.41, N; 9.16, Br; 26.31

【0041】第4工程

化合物(5) (0.7g, 2.32mmol) のテトラヒドロフラン(10ml) 懸濁液に、N-メチルモルホリン(0.69ml, 6.28mmol)、次いで5-プロモ-2-チオフェンスルホンクロリド(0.55g, 2.1mmol)を加え、室温で19時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、2mol/L塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3から酢酸エチルで溶出した。溶出液を減圧濃縮後、残渣をクロロホルムで洗浄し、アセトン/n-ヘキサンから再結晶して淡黄色の化合物(6), 0.31g, 収率33.0%)を得た。融点161-162°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3282, 1795, 1734, 1221, 1161

¹H NMR (d6-DMSO, δ ppm): 2.41 (dd, J= 5.0, 17.3 Hz, 1H), 2.96 (dd, J= 9.2, 17.3 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.38 - 7.46 (5H), 7.39 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H)

$[\alpha]_D$ +3.0±0.9 (c = 0.502%, DMSO, 24°C)

元素分析(C₁₁H₈N₂O₃S₂Br)として

計算値: C; 40.46, H; 2.94, N; 6.29, S; 14.40, Br; 17.94

実験値: C; 40.52, H; 2.92, N; 6.34, S; 14.26, Br; 17.86

【0042】第5工程

化合物(6) (0.816g, 1.83mmol)と4-トリルアセチレン(0.32g, 2.75mmol)のジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、ヨウ化第一銅(17.4mg, 0.091mmol)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (32mg, 0.046mmol)、次いでトリエチルアミン(0.51ml, 3.66mmol)を加え、脱気およびアルゴンガス置換を繰り返した後、50°Cで4時間加熱撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、2mol/L塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。結晶性残渣をクロロホルムで洗浄後、淡茶色の化合物(I-1), 0.62g, 収率70.5%)を得た。融点156-158°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3329, 2206, 1797, 1726, 1346, 1213, 1157

¹H NMR (d6-DMSO, δ ppm): 2.36 (s, 3H), 2.41 (dd, J= 4.8, 17.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, J= 9.0, 17.7 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.28 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 7.38-7.54 (8H), 7.63 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.76 (m, 1H)

$[\alpha]_D$ +1.4±0.9 (c = 0.503%, DMSO, 26°C)

元素分析(C₂₄H₁₆N₂O₃S₂·0.4H₂O)として

計算値: C; 59.10, H; 4.30, N; 5.74, S; 13.15

実験値: C; 59.04, H; 4.11, N; 5.84, S; 13.16

【0043】第6工程

化合物(I-1) (0.3g, 0.62mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に、0.23mol/L-四塩化チタンの塩化メチレン溶液(2.7ml, 0.62mmol)を、氷冷下に加えそのまま1時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/酢酸エチル=1/2で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、結晶性残渣を酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3で洗浄後、淡茶色粉末状の化合物(I-2), 47mg, 収率19%)を得た。分解点~172°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3207, 2206, 1795, 1709, 1348, 1223, 1157

¹H NMR (d6-DMSO, δ ppm): 2.31 (dd, J= 4.5, 17.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.90 (dd, J= 8.7, 17.4 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 7.28 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 8.73 (m, 1H), 10.95 (br s, 1H)

$[\alpha]_D$ 0; $[\alpha]_D$, -21.7±1.2 (c = 0.503%, DMSO, 27°C)

元素分析(C₂₄H₁₆N₂O₃S₂·H₂O)として

21

計算値: C; 49.99, H; 3.95, N; 6.86, S; 15.70

実験値: C; 49.89, H; 3.75, N; 6.76, S; 15.50

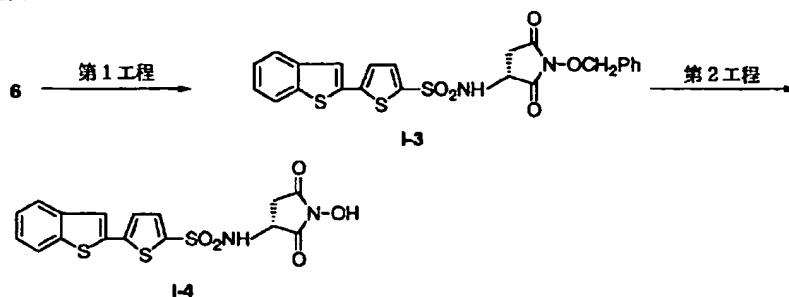
【0044】実施例2

22

* 化合物 (I-3,4) の合成

【化18】

*



【0045】第1工程

化合物 (6) (0.5q, 1.12mmol) とベンゾ[b]チオフェン-2-ボロン酸 (0.24q, 1.35mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、炭酸カリウム (0.47q, 3.37mmol)、次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.13q, 0.11mmol) を加え、脱気およびアルゴンガス置換を繰り返した後、90°Cで17時間加熱撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、2mol/L塩酸で酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/酢酸エチル=1/3で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶して黄色の化合物 (I-3), 0.37q, 収率66.0%を得た。融点178-180°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3319, 1795, 1730, 1218, 1155

¹H NMR (d₆-DMSO, δ ppm): 2.44 (dd, J= 4.5, 17.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, J= 9.0, 17.1 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.37-7.50 (8H), 7.54 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.86-7.93 (2H), 8.02 (m, 1H), 8.72 (s, 1H)

[α]_D²⁰ -26.8 \pm 1.3 (c = 0.503%, DMSO, 26°C)元素分析 (C₂₃H₁₈N₂O₃S₃) として

※計算値: C; 55.40, H; 3.64, N; 5.62, S; 19.29

実験値: C; 55.07, H; 3.49, N; 5.58, S; 19.09

【0046】第2工程

化合物 (I-3) (0.24q, 0.48mmol) の塩化メチレン (2ml) 溶液に、0.23mol/L四塩化チタンの塩化メチレン溶液 (2.6ml, 0.6mmol) を、氷冷下に加えそのまま1時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。結晶性残渣を、酢酸エチルで洗浄後、黄色粉末状の化合物 (I-4), 24mg, 収率12.0%を得た。分解点~251°C

¹H NMR (d₆-DMSO, δ ppm): 2.35 (dd, J= 4.8, 17.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, J= 9.0, 17.4 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.53 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.85-7.92 (2H), 8.02 (m, 1H), 8.80 (br s, 1H), 10.90 (m, 1H)

HRMS(M/Z); M+Na⁺ = 431 (C₂₃H₁₈N₂O₃S₃Na) として

計算値: 430.9806

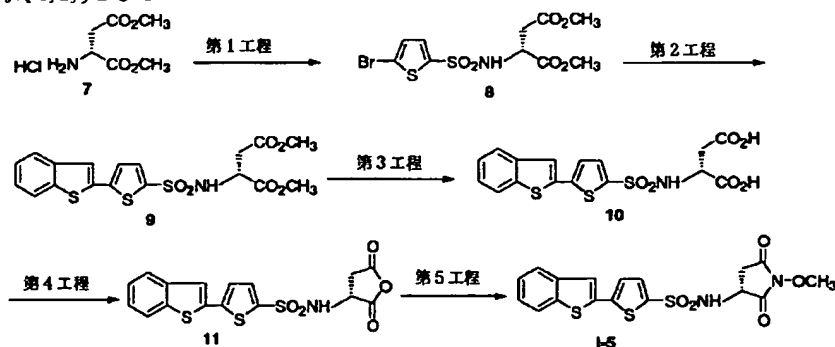
実験値: 430.9828

【0047】実施例3

化合物 (I-5) の合成

【化19】

*



【0048】第1工程

D-アスパラギン酸ジメチル塩酸塩 (7) (4.5q, 22.8mmol) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液に、N-メチル

モルホリン (6.3ml, 57.3mmol)、次いで5-ブロモ-2-スルホニルクロリド (5.0q, 19.1mmol) を加え、室温で1.5時間撹拌した。氷水に注ぎ、2mol/L塩酸で酸性にした

後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル/*n*-ヘキサンより再結晶して、淡橙色柱状の化合物(8)(2.8g, 収率37.9%)を得た。融点121-122°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3259, 1741, 1730, 1352, 1165

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.96 (dd, J= 4.8, 17.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, J= 4.4, 17.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.23 (m, 1H), 5.78 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 3.9 Hz, 1H)

$[\alpha]_D^{25}$: +14.4 \pm 1.1 (c = 0.507, DMSO, 25°C)

元素分析(C₁₀H₁₂N₂O₆S₂Br)として

計算値: C; 31.10, H; 3.13, N; 3.63, S; 16.60, Br; 20.69

実験値: C; 31.08, H; 3.16, N; 3.67, S; 16.67, Br; 20.58

【0049】第2工程

化合物(8)(2.0g, 5.18mmol)のテトラヒドロフラン(40ml)溶液に、ベンゾ[b]チオフェン-2-ボロン酸(1.38g, 7.7mmol)、炭酸カリウム(2.15g, 15.54mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.9g, 0.78mmol)を加え、脱気およびアルゴンガス置換を繰り返した後、80°Cで24時間加熱撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、2mol/L塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/*n*-ヘキサン/クロロホルム=2/3/4にて溶出し、溶出液を減圧濃縮した。残渣をエチルエーテル洗浄後、酢酸エチル/エチルエーテル/*n*-ヘキサンより再結晶して黄色の化合物(9)(0.7g, 収率30.7%)を得た。融点158-160°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3352, 2956, 1755, 1730, 1344, 1161

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.94 (dd, J= 4.8, 17.4 Hz, 1H), 3.06 (dd, J= 4.2, 17.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 5.84 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H)

$[\alpha]_D^{25}$: 0 (c = 0.510%, DMSO, 26°C)

元素分析(C₁₈H₁₈N₂O₆S₂)として

計算値: C; 49.19, H; 3.90, N; 3.19, S; 21.89

実験値: C; 48.98, H; 3.80, N; 3.27, S; 22.18

【50】第3工程

化合物(9)(0.67g, 1.52mmol)のジメチルスルホキシド(13.4ml)溶液に、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(6.1ml, 6.1mmol)を加え、室温で15時間撹拌した。氷

水に注ぎ、2mol/L塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を、酢酸エチル/*n*-ヘキサンで再結晶して、黄色の化合物(10)(0.238g, 収率38.1%)を得た。融点200-203°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3273, 1739, 1421, 1331, 1151

¹H NMR (d₆-DMSO, δ ppm): 2.51 (dd, J= 6.9, 16.2 Hz, 1H), 2.67 (dd, J= 6.3, 16.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.47 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 12.68 (br s, 2H)

$[\alpha]_D^{25}$: -11.8 \pm 1.1 (c = 0.500%, DMSO, 26°C)

元素分析(C₁₈H₁₈N₂O₆S₂-1.4H₂O)として

計算値: C; 44.01, H; 3.65, N; 3.21, S; 22.03

実験値: C; 43.99, H; 3.29, N; 3.22, S; 22.10

【0051】第4工程

化合物(10)(0.84g, 2.04mmol)の無水酢酸(10ml)懸濁液を、50°Cで2時間加熱撹拌した。反応液を減圧濃縮し、エチルエーテルで洗浄後、黄緑粉末状の化合物(11)(0.535g, 収率66.9%)を得た。化合物(11)は精製せずに次の反応に用いた。

¹H NMR (d₆-DMSO, δ ppm): 2.86 (dd, J= 6.9, 18.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, J= 9.6, 18.3 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.70 (s, 1H)

【0052】第5工程

化合物(11)(0.6g, 1.52mmol)のトルエン(10ml)溶液に、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.14g, 1.68mmol)、次いでトリエチルアミン(0.25ml, 1.79mmol)を加え、1時間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ、2mol/L塩酸にて酸性後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/*n*-ヘキサン=1/1で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、結晶性残渣をクロロホルムにて洗浄後、黄色粉末状の化合物(12)(0.24mg, 収率37.9%)を得た。融点198-201°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3259, 1741, 1730, 1352, 1165

¹H NMR (d₆-DMSO, δ ppm): 2.42 (dd, J= 4.8, 17.7 Hz, 1H), 2.96 (dd, J= 9.0, 17.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 7.38-7.49 (2H), 7.53 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.84-7.94 (2H), 8.02 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H)

HRMS(M/Z): M⁺=422 (C₁₈H₁₈N₂O₆S₂)として

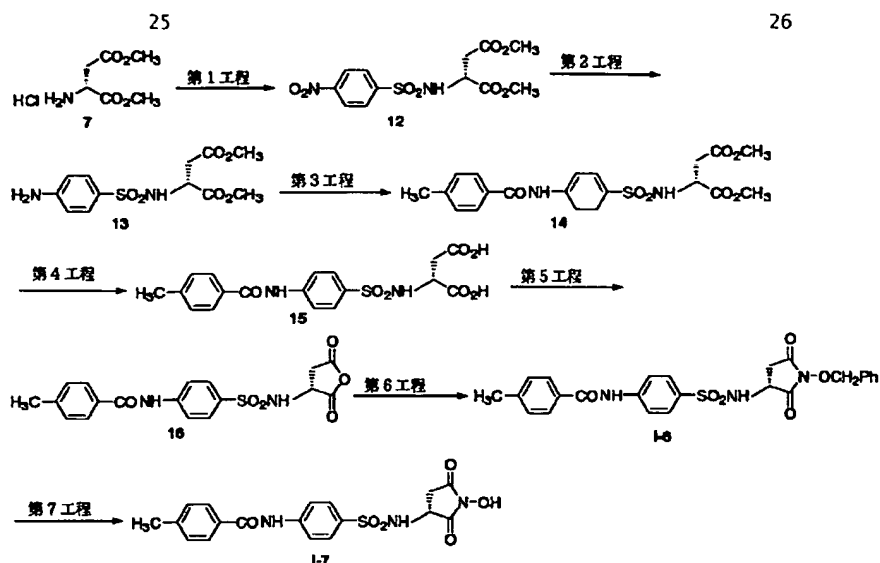
計算値: 422.0065

実験値: 422.0056

【0053】実施例4

化合物(I-6,7)の合成

【化20】



【0054】第1工程

D-アスパラギン酸ジメチル塩酸塩 (7) (5.8g, 29.3mmol) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液に、N-メチルモルホリン (7.4ml, 67.3mmol)、次いで4-ニトロベンゼンスルホンクロリド (5.0g, 22.6mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。氷水に注ぎ、2mol/L-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。結晶性残渣を、酢酸エチル/n-ヘキサン=1/3で洗浄し、淡黄色針状の化合物 (12), 5.24g, 収率67.1%) を得た。融点124-125°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3265, 1739, 1728, 1523, 1354, 1171

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.89 (dd, J= 4.5, 17.4 Hz, 1H), 3.05 (dd, J= 4.5, 17.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 5.90 (d, J= 8.4Hz, 1H), 8.07 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.36 (d, J= 9.0 Hz, 2H)

$[\alpha]_D^{25}$: +17.6 \pm 1.1 (c = 0.506, DMSO, 26°C)

元素分析(C₁₂H₁₄N₂O₆S)として

計算値: C; 41.62, H; 4.07, N; 8.09, S; 9.26

実験値: C; 41.69, H; 4.06, N; 8.11, S; 9.12

【0055】第2工程

化合物 (12) (2.0g, 5.78mmol) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に、10%パラジウム/炭素 (200mg) を加え、室温常圧下で水添した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、白色ロウ状の化合物 (13), 1.68g, 収率91.8%) を得た。融点71-73°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3492, 3390, 3286, 3221, 2956, 1755, 1745, 1628, 1595, 1315, 1151

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.84 (dd, J= 5.1, 17.1 Hz, 1

H), 2.95 (dd, J= 4.5, 17.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 5.53 (d, J= 8.1Hz, 1H), 6.67 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 2H)

$[\alpha]_D^{25}$: +26.4 \pm 1.3 (c = 0.508, DMSO, 25°C)

元素分析(C₁₂H₁₄N₂O₆S)として

計算値: C; 45.56, H; 5.10, N; 8.86, S; 10.14

実験値: C; 45.44, H; 5.09, N; 8.89, S; 10.14

【0056】第3工程

化合物 (13) (1.6g, 5.06mmol) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液に、N-メチルモルホリン (0.83ml, 7.55mmol)、次いで塩化p-トルオイル (0.67ml, 5.07mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。氷水に注ぎ、2mol/L-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を、テトラヒドロフラン/n-ヘキサンより再結晶し白色針状の化合物 (14), 1.7g, 収率77.3%) を得た。融点209-210°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3327, 3271, 1741, 1722, 1653, 1523, 1344, 1161

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.40 (s, 3H), 2.58 (dd, J= 7.1, 16.2 Hz, 1H), 2.73 (dd, J= 6.5, 16.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 7.36 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.97 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.37 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H)

$[\alpha]_D^{25}$: +15.3 \pm 1.1 (c = 0.511%, DMSO, 25°C)

元素分析(C₂₀H₂₂N₂O₇S)として

計算値: C; 55.29, H; 5.10, N; 6.45, S; 7.38

実験値: C; 55.25, H; 5.11, N; 6.50, S; 7.32

【0057】第4工程

化合物 (14) (1.6g, 3.68mmol) のジメチルスルホキシド (74ml) 溶液に、1mol/L-水酸化ナトリウム水溶液 (1

9ml, 19mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。氷水に注ぎ、2mol/L塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を、アセトン/n-ヘキサンより再結晶して、白色針状の化合物(15), 1.31g, 収率87.3%)を得た。融点218-220°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3332, 1736, 1657, 1328, 1159

¹H NMR (d₆-DMSO, δ ppm): 2.40 (dd, J= 6.3, 16.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (dd, J= 6.8, 16.2 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 7.36 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.07 (m, 1H), 10.49 (s, 1H), 12.57 (br s, 2H)

[α]_D +6.0 \pm 0.9 (c = 0.503%, DMSO, 26°C)

【0058】第5工程

化合物(15) (1.08g, 2.66mmol)の無水酢酸(5ml)懸濁液を、50°Cで20時間加熱攪拌した。反応液に、エチルエーテルを加え結晶を濾取し、エチルエーテル、n-ヘキサンで順次洗浄した。減圧下に乾燥し、白色針状の化合物(16), 1.0g, 収率97%)を得た。融点215-219°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3330, 3303, 1878, 1795, 1658, 1591, 1522, 1506, 1321, 1155

¹H NMR (d₆-DMSO, δ ppm): 2.40 (s, 3H), 2.69 (dd, J= 7.2, 18.0 Hz, 1H), 3.06 (dd, J= 9.6, 18.0, Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 7.37 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.90 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J= 9.3 Hz, 2H), 8.18 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 10.56 (s, 1H)

[α]_D 0 (c = 0.501%, DMSO, 27°C)

元素分析(C₁₈H₁₈N₆O₆S-0.5CH₃CO₂H)として

計算値: C; 54.54, H; 4.34, N; 6.69, S; 7.66

実験値: C; 54.33, H; 4.12, N; 7.10, S; 8.03

【0059】第6工程

化合物(16) (0.996g, 2.49mmol)のトルエン(20ml)懸濁液に、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.44g, 2.76mmol)、次いでトリエチルアミン(0.69ml, 4.95mmol)を加え、22時間加熱還流した。氷水に注ぎ、2mol/L塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。結晶性残渣を、酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1で洗浄し、白色粉末状の化合物(I-6), 0.55g, 収率44.7%)を得た。融点197-199°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3234, 1793, 1732, 1722, 1521, 1326, 1159

¹H NMR (d₆-DMSO, δ ppm): 2.27 (dd, J= 4.5, 17.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.82 (dd, J= 9.0, 17.4 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.28-7.50 (7H), 7.81 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.90 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.18 (m, 1H), 10.55 (s, 1H)

[α]_D -1.2 \pm 0.9 (c = 0.512%, DMSO, 26°C)

元素分析(C₁₈H₁₈N₆O₆S)として

計算値: C; 60.84, H; 4.70, N; 8.51, S; 6.50

実験値: C; 60.36, H; 4.61, N; 8.54, S; 6.50

【0060】第7工程

化合物(I-6) (0.496g, 1.01mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、10%パラジウム/炭素(0.05g)を加え、常温常圧下に水添した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。結晶性残渣を、酢酸エチルで洗浄し、白色粒状の化合物(I-7), 0.23g, 収率56.8%)を得た。分解点252-254°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3392, 3230, 1790, 1649, 1533, 1331, 1157

¹H NMR (d₆-DMSO, δ ppm): 2.16 (dd, J= 4.2, 17.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.75 (dd, J= 9.0, 17.1 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.37 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.90 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 8.01 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.15 (m, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H)

[α]_D 0, [α]_D -1.4 \pm 0.9 (c = 0.500%, DMSO, 26°C)

元素分析(C₁₈H₁₈N₆O₆S-0.2H₂O)として

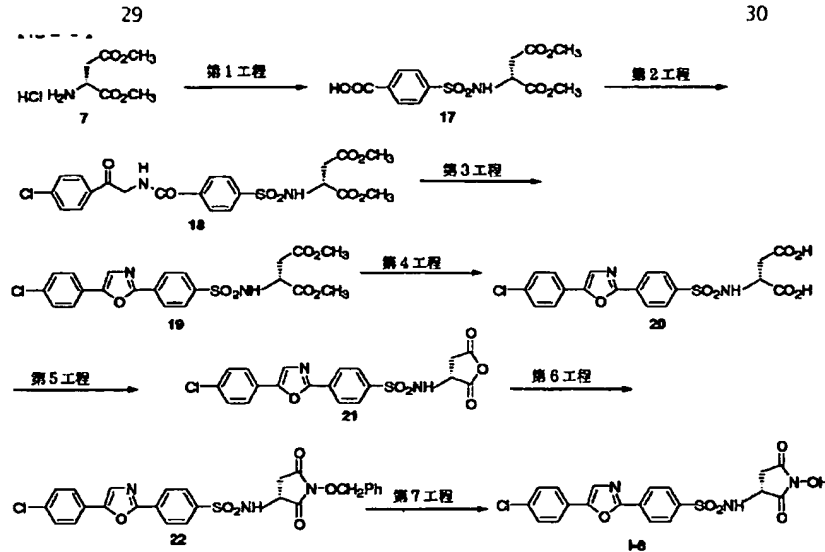
計算値: C; 53.12, H; 4.31, N; 10.32, S; 7.88

実験値: C; 52.88, H; 4.21, N; 10.34, S; 7.71

【0061】実施例5

化合物(I-8)の合成

【化21】



【0062】第1工程

D-アスパラギン酸ジメチル塩酸塩 (7) (3.1g, 16.2mmol) を炭酸ナトリウム (4.3g, 40.6mmol) の水 (30ml) 溶液に懸濁し、氷冷下にアセトン (30ml)、次いで4-クロロスルホニル安息香酸 (3.0g, 13.6mmol) を加えた後、氷浴をはずし4.5時間攪拌した。2mol/L-塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。結晶性残渣を、酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2で洗浄し淡橙色薄片状の化合物 (17), 2.2g, 収率48.5% を得た。一部分析用に酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶し白色薄片状晶を得た。融点196-197°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3330, 2956, 1739, 1720, 1689, 165

¹H NMR (d₆-DMSO, δ ppm): 2.61 (dd, J= 7.1, 16.2 Hz, 1H), 2.75 (dd, J= 6.3, 16.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 7.87 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.7 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 13.40 (br s, 1H)

$[\alpha]_D^{25}$: +17.9 \pm 1.1 (c = 0.508, DMSO, 25°C)

元素分析 (C₁₃H₁₁N₃O₆S-0.2H₂O) として

計算値: C; 44.75, H; 4.45, N; 4.01, S; 9.19

実験値: C; 44.81, H; 4.45, N; 4.07, S; 9.22

【0063】第2工程

化合物 (17) (2.0g, 6mmol) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液に、塩化オキサリル (0.63ml, 7.22mmol)、次いで触媒量のジメチルホルムアミドを加え、室温で1時間攪拌し、化合物 (17) の酸クロリドを調製した。その反応液に4-クロロ- α -アミノアセトフェノン塩酸塩 (1.48g, 7.22mmol)、N-メチルモルホリンを順次加え、室温で7時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、2mol/L-塩酸で酸性にした後、酢酸エチル/テトラヒドロフラン/メチルエチルケトン混合溶媒で抽出した。有機層を5%炭

酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を、アセトン/n-ヘキサンより再結晶して、淡黄色粉末状の化合物 (18), 2.11g, 収率70.8% を得た。融点~164°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3367, 3298, 2956, 1753, 1691, 1635, 1352, 1173

¹H NMR (d₆-DMSO, δ ppm): 2.62 (dd, J= 7.4, 16.4 Hz, 1H), 2.76 (dd, J= 6.5, 16.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.81 (d, J= 5.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.06 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.65 (d, J= 8.7 Hz, 1H) 9.12 (t, J= 5.5 Hz, 1H)

$[\alpha]_D^{25}$: +11.6 \pm 1.0 (c = 0.510, DMSO, 25°C)

元素分析 (C₂₁H₁₅N₃O₆SCl-0.4H₂O) として

計算値: C; 50.03, H; 4.36, N; 5.56, S; 6.36, Cl; 7.03

実験値: C; 50.15, H; 4.19, N; 5.66, S; 6.24, Cl; 6.67

【0064】第3工程

化合物 (18) (2.0g, 6mmol) のオキシ塩化リン (6ml) 懸濁液を、110°Cで6時間加熱攪拌した。反応液を、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1で溶出した。溶出液を減圧濃縮し、残渣をアセトン/n-ヘキサンで再結晶して、淡黄色粒状の化合物 (19), 1.32g, 収率68.4% を得た。融点141-142°C

IR(KBr, ν_{\max} cm⁻¹) 3095, 1743, 1600, 1346, 1163

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.88 (dd, J= 4.5, 17.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, J= 4.5, 17.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.23 (m, 1H), 5.78 (d, J= 8.4 Hz, 1H)

7.45 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.67 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 8.23 (d, J= 8.7 Hz, 2H)

$[\alpha]_D^{25} +8.5 \pm 1.0$ (c = 0.508, DMSO, 25°C)

元素分析($C_9H_9N_2O_2SCl$)として

計算値: C; 52.68, H; 4.00, N; 5.85, S; 6.70, Cl; 7.40

実験値: C; 52.65, H; 4.18, N; 5.90, S; 6.57, Cl; 7.20

【0065】第4工程

化合物(19) (2.0g, 6mmol) のジメチルスルホキシド (4ml) 溶液に、1mol/L-水酸化ナトリウム水溶液 (11ml, 11mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を、氷水に注ぎ、2mol/L-塩酸にて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。結晶性残渣を、アセトン/ n-ヘキサン=1/1で洗浄し、淡黄色針状の化合物 (20), 1.13g, 収率92.3%) を得た。分解点~257°C

IR(KBr, ν_{max} cm⁻¹) 3248, 1753, 1699, 1335, 1144

¹H NMR (d6-DMSO, δ ppm): 2.46 (dd, J= 6.9, 16.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, J= 6.3, 16.5 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.60 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.95 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.26 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.42 (br s, 1H), 12.63 (br s, 1H)

$[\alpha]_D^{25} +2.6 \pm 0.9$ (c = 0.505, DMSO, 25°C)

元素分析($C_9H_9N_2O_2SCl$)として

計算値: C; 50.62, H; 3.35, N; 6.21, S; 7.11, Cl; 7.86

実験値: C; 50.52, H; 3.63, N; 6.11, S; 6.86, Cl; 7.47

【0066】第5工程

化合物(20) (1.0g, 2.22mmol) の無水酢酸 (2ml) 懸濁液を、50°Cで18.5時間加熱攪拌した。反応液をエチルエーテルで希釈し、結晶を濾取した。結晶性残渣を、エチルエーテルで洗浄後、淡茶色針状の化合物 (21), 0.82g, 収率85.4%) を得た。分解点245-251°C

IR(KBr, ν_{max} cm⁻¹) 3089, 1874, 1793, 1487, 1354, 1169

¹H NMR (d6-DMSO, δ ppm): 2.77 (dd, J= 6.9, 18.3 Hz, 1H), 3.15 (dd, J= 9.6, 18.3 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.99 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.32 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 8.49 (d, J= 8.7 Hz, 1H)

$[\alpha]_D^{25} +4.4 \pm 0.9$ (c = 0.506, DMSO, 26°C)

元素分析($C_{11}H_{11}N_2O_4SCl \cdot 0.1CH_3CO_2H$)として

計算値: C; 52.55, H; 3.08, N; 6.38, S; 7.31, Cl; 8.08

実験値: C; 52.00, H; 3.30, N; 6.38, S; 7.33, Cl;

8.34

【0067】第6工程

化合物(21) (0.7g, 1.62mmol) のトルエン (10ml) 懸濁液に、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.284g, 1.78mmol)、次いでトリエチルアミン (0.3ml, 2.15mmol) を加え、8時間加熱還流した。反応液を、氷水に注ぎ、2mol/L-塩酸で酸性にした後、析出物を濾取した。結晶性残渣を酢酸エチル/テトラヒドロフランで洗浄後、乾燥し白色粉末状の化合物 (22), 0.49g, 収率56.3%) を得た。一部分分析用に、テトラヒドロフランより再結晶した。融点257-259°C

IR(KBr, ν_{max} cm⁻¹) 3269, 1736, 1485, 1336, 1155

¹H NMR (d6-DMSO, δ ppm): 2.35 (dd, J= 4.8, 17.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, J= 9.8, 17.4 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.35-7.50 (5H), 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.32 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.50 (d, J= 9.0 Hz, 1H)

$[\alpha]_D^{25} 0$ (c = 0.500, DMSO, 26°C)

元素分析($C_{12}H_{12}N_2O_4SCl$)として

計算値: C; 58.05, H; 3.75, N; 7.81, S; 5.96, Cl; 6.59

実験値: C; 57.96, H; 3.66, N; 7.79, S; 5.84, Cl; 6.41

【0068】第7工程

化合物(22) (0.4g, 0.74mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、10%パラジウム/炭素 (0.052g) を加え、常温常圧下に水添した。反応終了後、触媒を濾去した後、濾液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を、アセトン/水より結晶化して白色針状の化合物 (I-8), 0.22g, 収率68.8%) を得た。分解点244-246°C

IR(KBr, ν_{max} cm⁻¹) 3238, 1793, 1724, 1479, 1342, 1213, 1161

¹H NMR (d6-DMSO, δ ppm): 2.25 (dd, J= 4.8, 17.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, J= 9.0, 17.4 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J= 9.6 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.47 (m, 1H), 10.90 (br s, 1H)

$[\alpha]_D^{25} 0$, $[\alpha]_D^{25} +1.2 \pm 0.8$ (c = 0.505, DMSO, 26°C)

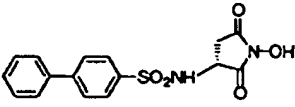
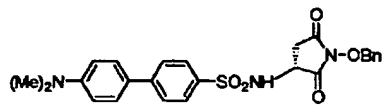
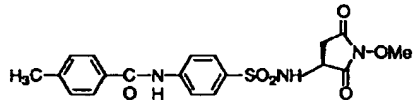
元素分析($C_{11}H_{11}N_2O_4SCl$)として

計算値: C; 50.96, H; 3.15, N; 9.38, S; 7.16

実験値: C; 51.31, H; 3.18, N; 9.48, S; 7.14

【0069】上記と同様の方法により (I-9) ~ (I-11) を合成し、そのNMRデータを表1に示した。

【表1】

化合物 No.	化学式	¹ H-NMR (DMSO-d6)
I-9		2.24(dd, J=4.5, 17.4Hz, 1H), 2.81(dd, J=9.0, 17.4Hz, 1H), 4.53(m, 1H), 7.40-7.58(3H), 7.71-7.98(6H), 8.34(m, 1H), 10.87(br s, 1H)
I-10		2.31(dd, J=4.8, 17.7Hz, 1H), 2.84(dd, J=9.0, 17.1Hz, 1H), 3.34(s, 6H), 4.52(m, 1H), 4.96(s, 2H), 6.83(d, J=9.0Hz, 2H), 7.39-7.47(5H), 7.65(d, J=9.0Hz, 2H), 7.81(d, J=8.4Hz, 2H), 7.85(d, J=8.7Hz, 2H), 8.25(m, 1H)
I-11		2.24 (dd, J= 4.2, 17.1Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.79 (dd, J= 8.7, 17.1Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.37 (d, J= 8.1Hz, 2H), 7.80 (d, J= 8.7Hz, 2H), 7.90 (d, J= 8.1Hz, 2H), 8.02 (d, J= 9.0Hz, 2H), 8.13 (m, 1H), 10.55 (s, 1H)

【0070】試験例

試験例1 MMP-2の単離と精製

MMP-2はCalbiochem-Novabiochem International, Inc.より購入した。

試験例2 MMP-2の酵素阻害活性の測定方法

MMP-2の酵素活性測定法は、C. Graham Knight, Frances Willenbrock and Gillian Murphy: A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases: FEBS LETT., 296, (1992), 263-266の方法に準じた。基質: MOCac-Pro-Leu-Gly-Leu-A₂ Pr(DNP)-Ala-Arg-NH₂はPeptide Institute, Inc. Osaka, Japanを用いた。阻害剤のアッセイは1つの化合物(阻害剤)について次の4つのアッセイを行う。

- (A) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)、阻害剤
 (B) 基質(合成基質)、阻害剤
 (C) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)
 (D) 基質(合成基質)

* それぞれについて蛍光強度を測定し、次式により阻害(%)を求めた。

$$\text{阻害(\%)} = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

IC₅₀は阻害(%)が50%になる濃度を示す。阻害(%)を表3に示した。

【0071】

【表2】

化合物 No.	MMP-2阻害活性 IC ₅₀ μmol/L
I-2	0.0274
I-3	0.0607
I-4	0.0182
I-5	0.0229
I-6	0.0421
I-7	0.0412
I-10	0.00642
I-11	0.0374

【0072】製剤例

40 製剤例1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式(1)で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
	コーンスターチ	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

式(1)で表わされる化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末にH

PC-L(低粘度ヒドロキシプロピルセルロース)水溶液を添加し、練合、造粒(押し出し造粒 孔径0.5~1mm)したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動

35

36

ふるい(12/60メッシュ)で篩過し顆粒剤を得る。 * 以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。
【0073】製剤例2 *

成分	式(1)で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	79 mg
	コーンスターチ	10 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
		100 mg

式(1)で表わされる化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチは120メッシュのふるい

に通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100mgを5号硬ゼラチン※カプセルに充填する。
【0074】製剤例3

成分	式(1)で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

式(1)で表わされる化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるい

に通す。これらを混合し、混合末にHPC-L溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒★20 以下の成分を含有する錠剤を製造する。
【0075】製剤例4

成分	式(1)で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
		150 mg

式(1)で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

☆【0076】

【発明の効果】本発明に係るコハク酸イミドを有するスルホンアミド誘導体は、メタロプロテアーゼ阻害作用を有し、癌、腎炎、変形性関節症、心不全、関節リウマチ等の治療または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

ターマコード(参考)

C 0 7 D 207/404
409/14
413/12

C 0 7 D 207/404
409/14
413/12

(72)発明者 藤井康彦

大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号
垣野義製薬株式会社内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB07 CC52
CC92 CC94 DD03 DD92 EE01
4C069 AC36 BC34 CC02
4C086 AA01 AA02 AA03 BC08 BC69
GA04 GA07 GA09 MA01 MA04
NA14 ZC20